DIE SERUMTHERAPIE BEI DIPHTHERIE IN THEORIE UND PRAXIS

NACH EIGNEN BEOBACHTUNGEN IN DER CHIRURGISCHEN KLINIK ZU HALLE



VON

DR. KURT MÜLLER,

ASSISTENT DER CHIRURGISCHEN KLINIK.

Sonderabdruck a. d. Abhandlungen der Naturforschenden Gesellschaft zu Halle Bd. XXI.

HALLE A. S.

MAX NIEMEYER.

1895.

M. H.[1]) Vor wenigen Monaten hat sich auf dem Gebiete der inneren Medizin ein Umschwung vollzogen, der bei Erfüllung der Hoffnungen, die man auf ihn setzt, an Bedeutung dem ebenbürtig scheint, wie ihn vor etwa einem Vierteljahrhundert die Einführung der LISTER'schen Methode in die chirurgische Wundbehandlung darstellte. Durch Anwendung der anti- und der a-septischen Behandlung in der chirurgischen Praxis ist es gelungen eine ganze Zahl von Infektionskrankheiten geradezu zum Verschwinden zu bringen, ich erinnere nur an den Schrecken der Operateure, den Hospitalbrand, dem ein grosser Prozentsatz aller Verletzten und Operierten mit Notwendigkeit erliegen musste, an die Zeiten, in denen die Amputation eines Gliedes den Charakter einer lebensgefährlichen Operation trug.

Jetzt tritt durch die Entdeckungen von BEHRING und ROUX die interne Medizin in ähnlicher Weise in den Vordergrund. Die sogen. Serumtherapie ist es, die heut in Aerzte- und Laienkreisen geradezu ein Tagesgespräch bildet, wenigstens insoweit, als sie sich auf das Gebiet der Diphtherieheilung bezieht. Seit der vorjährigen Naturforscher-Versammlung in Wien, sind die Versuche mit Diphtherie-Heilserum in grossem Massstabe in Angriff genommen worden; anscheinend ganz plötzlich und allen unerwartet trat BEHRING mit seinen viel besprochenen Versprechungen in Betreff der Diphtherieheilung hervor, und nur die Minderzahl — selbst in Aerztekreisen — war den mühsamen jahrelangen Untersuchungen gefolgt, wie sie von BEHRING an Tieren zur Ausbildung seiner Heilmethode vorgenommen wurden.

Ich glaube deshalb, dass es ihnen nicht uninteressant scheint, wenn ich theoretisch in Kürze noch einmal den Gang, wie die Heilung

[1]) Vortrag gehalten in der Sitzung am 15. Juni 1895.

zu stande kommt, und das auseinander zu setzen versuche, was wir von der Serumtherapie überhaupt erwarten können, ehe ich die in der hiesigen chirurgischen Klinik beobachteten Fälle von Diphtherie genauer erörtere.

Die Serumtherapie trägt in erster Linie den Charakter einer absolut spezifischen Therapie; nur das Serum gegen Diphtherie immunisierter Tiere wirkt antidiphtherisch, und es geht aus dieser einen einzigen Forderung ohne Weiteres hervor, dass von Diphtheriefällen gute Aussichten auf Heilung nur die haben, die durch die jetzt wohl allgemein als die Diphtherieerreger angesehenen LÖFFLER'schen Bacillen erzeugt sind; weniger günstig liegen die Chancen für die Fälle, bei denen eine Mischinfektion vorliegt. Es lässt sich ohne weiteres einsehen, dass von diesen überhaupt nur die beeinflusst werden können, bei denen die von den Diphtheriebacillen gesetzten Erscheinungen, die durch die Nebeninfektionserreger erzeugten, überwiegen. Vergessen darf man aber dabei nicht, dass noch eine andere Möglichkeit denkbar ist, nämlich die, dass durch Anwendung der Serumtherapie, d. h. durch Einverleibung der antitoxischen Körper, die Körperzellen in einen Zustand versetzt werden könnten, in denen sie zwar den Diphtheriebacillen gegenüber einen hohen Grad von Widerstandsfähigkeit bekommen, den gleichzeitig vorhandenen sekundären Infektionserregern gegenüber aber an Widerstandskraft einbüssen; mit anderen Worten, es ist die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass z. B. bei einem mit Streptokokken komplicierten Diphtheriefall erst durch die Einspritzung des Heilserums eine besondere Disposition zur Streptokokkeninvasion geschaffen wird.

Mit dieser Möglichkeit muss man rechnen, seit man weiss, dass z. B. Staphylokokken unter Umständen erst dann Eiterung erzeugen, wenn die Gewebe durch gewisse chemische oder physikalische Reize in einen hierfür geeigneten Zustand versetzt sind. Die Frage, ob diese Möglichkeit eintritt, ist einzig und allein durch die Beobachtungen am Krankenbett zu beantworten und ich will es gleich vorweg nehmen, dass zur Zeit die grösste Zahl der Beobachter darin übereinstimmt, dass durch die Serumbehandlung nie geschadet werden kann, dass man also mit der Möglichkeit einer Verschlimmerung des sekundären Krankheitsprozesses nicht zu rechnen braucht.

Ganz unzugänglich für die Serumtherapie werden endlich die Fälle von Diphtherie oder sogenannter Diphtherie sein, die durch andere Erreger als die Löffler'schen Bacillen erzeugt sind.

Wer also über die Wirkungen des Diphtherie-Antitoxin überhaupt ein Urteil sich gestatten will, der muss über bakteriologisch genau untersuchte Fälle verfügen, eine Forderung, wie sie zuerst in ausgedehntester Weise in Amerika und England durch staatliche Organisation durchgeführt und in Deutschland von verschiedenen Autoren angestrebt wird. Augenblicklich sind nur eine geringe Zahl von Aerzten und Krankenanstalten in der Lage dieser Forderung, die für den einzelnen eine sehr erhebliche Arbeit bedeutet, zu genügen, und es ist deshalb staatliche Organisation durchaus, etwa in der in New-York gebräuchlichen, oder von Esmarch vorgeschlagenen Weise erwünscht. Nur eine durch Jahre fortgesetzte Untersuchung möglichst aller Diphtheriefälle bei gleichzeitiger Kontrolle der Serumwirkung, in der Weise, wie sie jetzt auf einem vom Reichsgesundheitsamte vorgeschriebenen Formulare verlangt wird, werden einmal ein abschliessendes Urteil über die Serumbehandlung der Diphtherie gestatten; alles was wir bisher darüber wissen sind nur Eindrücke der einzelnen Beobachter, die in ihrer Gesamtwirkung allerdings ein gewisses Urteil gestatten.

Wenn ich nun zur wissenschaftlichen Begründung der Serumtherapie übergehe, so beruht die Möglichkeit einer Heilung der Diphtherie auf der durch zahlreiche Experimente festgestellten Thatsache, dass das Serum von Tieren, die gegen Diphtherie immunisiert sind, auf andere übertragen, immunisierend wirkt. Diese Thatsachen sind feststehende und können von Jedermann nachgeahmt werden. Die Einwendungen, wie sie Kassowitz in der Wiener medizinischen Gesellschaft erhob, sind in dieser Hinsicht nicht haltbar und dort (Ref. Münchener Medizin. Wochenschrift 1895 Nr. 5, S. 109) bereits von Gruber und Paltauf widerlegt worden, welcher letztere über eigene Beobachtungen am Tier berichtet, die durchaus die Behring'schen Versuche bestätigen. Der neue Schritt in der Serumtherapie ist der, dass Behring seine an Tieren zweifellos gelungenen Resultate auf Menschen überträgt, ein Schritt der bei dem Gelingen der Tierversuche geradezu als ein notwendiger bezeichnet werden muss, ein Schritt der seine vollste Berechtigung hat und hoffentlich zur Vernichtung einer der furchtbarsten Seuchen führen wird.

Aufgabe der prakticierenden Aerzte ist es, festzustellen, ob das für Tiere gültige Gesetz auch auf den Menschen Gültigkeit hat, eine Aufgabe, deren definitive Lösung der nächsten Zukunft vorbehalten bleibt.

Ich will hier nicht näher darauf eingehen, wie es BEHRING und seinen Mitarbeitern gelang zunächst kleinere, später grössere Tiere gegen Diphtherie zu immunisieren. Heut werden zur Serumgewinnung fast ausschliesslich sowohl in Deutschland als auch in den ausserdeutschen Ländern Pferde benutzt, bei denen durch Injection abgeschwächter Diphtheriebacillen der nötige Immunisierungsgrad erzeugt wird.

Das aus dem Blut so vorbereiteter Tiere gewonnene Serum ist es dann, welches immunisierend und heilend wirken soll. Aus den Tierversuchen geht hervor, dass die Einverleibung des Serums immunisierter Tiere andere Tiere mit Sicherheit bei genügender Dosierung vor nachfolgender Infektion schützt und ferner, dass es in einer Anzahl von Fällen gelingt, bei bereits diphtheriekranken Tieren die Erkrankung zu hemmen und zur Heilung zu bringen. Wir dürfen deshalb für den Menschen, wenn wir ohne Weiteres aus dem Tierexperiment schliessen dürfen, die grössten Erwartungen auf die Immunisierung setzen, während die Chancen auf Heilung einer bereits ausgebrochenen Erkrankung ganz wesentlich unsicherere sind; dass ferner die Chancen der Heilung einer bereits ausgebrochenen Erkrankung, ich möchte sagen, geradezu in geometrischer Progression ungünstiger werden, je mehr Zeit seit Beginn der Erkrankung verflossen ist, ist die logische Folge dieser Voraussetzungen. Es kann deshalb nicht genug auf die eigenen Worte BEHRING's hingewiesen werden, der einen Erfolg seiner Therapie nur bei Einleitung derselben in den ersten Erkrankungs-Stunden und -Tagen verspricht; die möglichst frühzeitige Behandlung der Diphtherie mit Heilserum ist demgemäss die Hauptforderung, wenn man auf Heilungen rechnen will. In der That stimmen mit diesen Ueberlegungen fast vollständig die Urteile der Autoren überein, die sich bisher über die Serumfrage geäussert haben; es scheint auch aus den Debatten des Münchener Kongresses und der Berliner und Wiener mediz. Gesellschaft hervorzugehen, dass bei frühzeitiger Behandlung eine Hemmung des Krankheitsverlaufs eintritt, während alle die, welche vorgeschrittenere Fälle in grösserer Menge zur Behandlung bekamen, ein Heruntergehen der Mortalität nicht bemerken

konnten; besonders scheinen die tracheotomierten Fälle kaum beeinflusst zu werden. Es ist dies auch nicht so wunderbar; wir wissen, dass mit steigender Dosis von Antitoxineinheiten die Chancen auf Heilung bessere werden. In der Form, wie die antitoxischen Körper uns jetzt geboten werden, in Lösung in Blutserum, welches mit gewissen keimfeindlichen (konservierenden) Zusätzen versetzt ist, werden immerhin nicht unbeträchtliche Anforderungen hinsichtlich der Resorption des Serums und der Ausscheidung der konservierenden Körper an den Organismus gestellt, denen unter Umständen ein sehr geschwächter Körper nicht gewachsen ist. Es sind also für die Verwendung des Serums Grenzen nach obenhin in der Hinsicht gezogen, dass, solange die antitoxischen Körper in der jetzt üblichen voluminösen Form dem Organismus einverleibt werden müssen, dieser nicht unter allen Umständen mehr zur Ausnützung dieser Heilkörper befähigt ist, indem zur Aufnahme derselben gewisse nicht unbedeutende Anforderungen an ihn gestellt werden. Die Anforderungen an ihn sind um so geringere, und die Möglichkeit der Ausnützung der Heilkörper wird eine um so sichere werden, je leichter dieselben in den Organismus übergehen, wozu in erster Linie ein möglichst kleines Volumen nötig scheint. Es scheint also wahrscheinlich, dass wir mit der Verbesserung der Darreichungsmethode für die Zukunft einen noch besseren Erfolg erwarten dürfen.

Die sichersten Erfolge haben wir nach den Experimenten bei Tieren in den Immunisierungen zu erwarten. Ob wir thatsächlich für den Menschen von ihnen viel hoffen dürfen, kann gleichfalls, natürlich nur durch ein grosses Beobachtungsmaterial beantwortet werden. Doch möchte ich es nicht unterlassen, darauf aufmerksam zu machen, dass eine sehr wichtige Frage die ist, wie lange die Immunisierung vorhält. Wir wissen, dass sich nach Ueberstehen von Diphtherie noch 4, 6 ja 8 Wochen lang virulente Keime im Munde der Genesenen finden können, dass also diese noch nach sehr langer Zeit eine Infektionsquelle für ihre Umgebung darstellen können. Hält nun die Immunisierung — ich übergehe es, die noch keineswegs feststehende Zahl von Antitoxineinheiten, die hierzu nötig sind, zu erwähnen — so lange vor? Die Antwort ist die, dass wir noch nichts Sicheres darüber wissen, wie lange die immunisierenden Körper im Organismus erhalten bleiben, wahrscheinlich aber nicht über eine Zeit mehrerer Wochen hinaus.

Ich glaube, dass wir auf die jetzige Form der Diphtherieimmunisierung nicht zu hohe Hoffnungen setzen dürfen, so lange die immunisierenden Faktoren nur im Blutserum anderer Tiere übertragen werden können, denn es ist ein feststehendes bakteriologisches Gesetz, dass eine Immunisierung um so unsicherer und um so kürzer dauernd ist, je mehr sich die immunisierenden Körper von den lebenden Bakterien selbst entfernen.

Die Bedeutung dieses Gesetzes wird am klarsten, wenn ich ihnen die Möglichkeit darstelle, durch die überhaupt Immunisierung zu stande kommt und die Dauer der erzeugten Immunität anführe.

Am sichersten und längsten pflegt die Immunisierung zu sein, die man als Selbstimmunisierung des Organismus bezeichnen könnte, wie sie oft nach Ueberstehen gewisser Infektionskrankheiten, z. B. der Pocken, des Scharlachs vorkommt. Ein so immunisierter Organismus pflegt entweder nie mehr oder aber nur in vereinzelten Fällen, oft erst nach vielen Jahren ein zweites Mal an derselben Infektion zu erkranken; er ist also dadurch, dass vollvirulente Keime in ihm eine schwere Erkrankung erzeugten, lange Zeit immun geworden.

Dieser meist lebenslänglich dauernden Immunität reiht sich die künstliche an, wie sie durch Einimpfung abgeschwächter Keime derselben Art, erzeugt werden kann. Den gefährlichsten Versuch dieser Art stellte die Inoculation der Menschenblattern nach Jenner vor, die jetzt durch das ähnliche, aber unschädliche Verfahren der Ueberimpfung der Kuhpocken ersetzt ist. Hier hält der Schutz etwa 5—10 Jahre an. Auf gleichem Prinzip beruht die Impfung Pasteurs der Schafe gegen Milzbrand, wie sie in Frankreich vielfach geübt wird, bei der der Schutz, trotz der ungeheuren Virulenz des Milzbrandkeimes für die betreffende Tierart, 2—3 Jahre dauern soll.

Bedeutend unsicherer schon sind die Erfolge bei Uebertragung von Stoffwechselprodukten zum Zwecke der Immunisierung, Methoden, wie sie Fraenkel gegen Diphtherie von Tieren verwendete, wie sie jedenfalls auch das Verfahren von Pasteur gegen Hundswut und die Verwendung des Tuberkulins gegen Tuberkulose darstellen.

Noch eine Stufe tiefer als die Versuche mit Stoffwechselprodukten hinsichtlich ihrer Sicherheit und Dauer stehen die durch Ueber-

tragung von Säften oder Organbestandteilen immun gemachter Tiere. In diese Kategorie gehört die Serumtherapie; und hat sie bisher vielleicht auch gezeigt, dass eine Heilung durch sie möglich ist, so bleibt doch noch für die nächste Zukunft die Frage, wie lange der zu Immunisierungszwecken erzeugte Schutz andauert, zu beantworten. Hoffen wir, dass die Beantwortung dieser Frage ähnlich günstig ausfällt, wie die grösste Zahl der Autoren sie in Betreff der Diphtherieheilung, falls die Behandlung frühzeitig einsetzt, beantwortet hat.

Ich gehe nun zur Besprechung der Diphtheriefälle der chirurgischen Klinik zu Halle über.

Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich das Diphtheriematerial unserer Klinik als vielleicht das prognostisch ungünstigste bezeichne, im Vergleich zu dem, welches in den einzelnen Statistiken bisher überhaupt berücksichtigt wurde. Es geht das vor allen Dingen aus dem hohen Prozentsatz der Tracheotomieen hervor, welche jedes Jahr bei uns nötig wurden; nur die Serumtherapie hat hierin eine unbedeutende Wandlung geschaffen.

Es scheint, als ob in der Serumperiode die Prognose der Fälle an und für sich eine Wenigkeit günstiger geworden wäre, weil eine Zahl von Fällen eher in Behandlung kamen, während sie früher eigentlich nur zur Tracheotomie hierher geschickt wurden. Berücksichtige ich nun die in der Zeit der Serumtherapie behandelten Fälle allein, so verfüge ich über 110 Fälle von Diphtherie und zwar nur bei Kindern unter 12 Jahren, mit Ausnahme Zweier, die erwachsene Personen betrafen. Von diesen 110 mussten tracheotomiert werden 70 % und zwar 73 % der Serum- und 63,7 % der Kontrollfälle (vgl. später).

Fast sämtliche dieser Fälle, nämlich 94 sind von mir auf das Genaueste bakteriologisch untersucht worden und zwar in einer Form, die von der allgemein üblichen in einem Punkte abweicht, der mir von grosser Wichtigkeit zu sein scheint.

Während die grösste Zahl der anderen Untersucher sich darauf beschränkt hat, ihr Material von den Belägen des Mundes, oder wenigstens vom Munde aus zu entnehmen, habe ich bei sämtlichen tracheotomierten das Untersuchungsmaterial durch die, durch die Operation geschaffene Luftröhrenfistel, einmal aus dem Kehlkopf dann aus der Luft-

röhre selbst entnommen. Dadurch vielleicht bin ich zu etwas anderen Ergebnissen gelangt, als die Mehrzahl der anderen Untersucher.

Das entnommene Material wurde teils sofort, teils nach Abspülung in sterilisierter Bouillon über 3 Agarglycerinplatten hintereinander ausgestrichen und dann im Brutofen aufbewahrt. Von dem Rest des Materials wurden in der üblichen Weise Deckglastrockenpräparate angefertigt, die in starker LÖFFLER'scher Methylenblaulösung gefärbt wurden. Diese Art der Färbung, neben der häufig noch andere versucht wurden, hat sich als die zweckmässigste bewährt.

Die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung sind nun folgende. In der bei weiten überwiegenden Zahl der Fälle fanden sich Diphtheriebacillen, nämlich von den 94 in 83 Fällen.

Es fehlten Diphtheriebacillen demgemäss in nur 11 Fällen und von diesen waren etwa drei Viertel solche von Rachendiphtherie scheinbar ohne Beteiligung des Kehlkopfes. Man kann deshalb sagen, dass mit grösster Wahrscheinlichkeit alle die Fälle diphtherieähnlicher Erkrankung, welche die Tendenz zeigen auf Kehlkopf und Trachea überzugehen, von Diphtheriebacillen erzeugt werden.

Nur wenige Fälle von sogenanntem Kehlkopfkrup zeigten weder kulturell noch mikroskopisch Diphtheriebacillen, sondern nur Staphylokokken und Streptokokken, teils allein, teils zusammen.

Die jedoch häufig aus der Anamnese sich ergebende Beobachtung, dass die Erkrankung mit einem weissen Belag begonnen habe, der schnell verschwunden sei, legt auch hier den Verdacht nahe, dass die eigentliche Ursache der Erkrankung Diphtheriebacillen waren, die durch die sekundären Infektionserreger überwuchert wurden, und infolgedessen untergingen.

Die Untersuchung unserer Fälle ergiebt demgemäss zweifellos, dass dem LÖFFLER'schen Diphtheriebacillus die Erzeugung absteigender Diphtherie zukommt, während eine Zahl von Fällen sogenannter Rachendiphtherie vielleicht auch ohne Beteiligung von Diphtheriebacillen vorkommen kann.

Haben nun unsere Untersuchungen ergeben, dass in fast allen Fällen von Kehlkopf- und Trachealdiphtherie Diphtheriebacillen vorhanden sind, so zeigt sich doch weiterhin, dass in nur sehr wenigen Fällen die Diphtheriebacillen die einzigen Erreger darstellen, viel-

mehr wurden neben ihnen am häufigsten Staphylokokken (Staphylococcus aureus), dann Streptokokken, Diplokokken und in einzelnen Fällen kurze dicke Bacillen beobachtet.

Das Verhältnis stellt sich folgendermassen:

Von 94 Fällen waren

18	Fälle	reiner Diphtherie
32	„	compliciert mit Staphylokokken
19	„	mit Diplokokken
6	„	mit Streptokokken
5	„	mit Staphylokokken und Streptokokken.

Der in einzelnen Fällen gefundene kurze dicke Bacillus wurde morphologisch nicht weiter bestimmt.

Daraus ergiebt sich für die Beurteilung unserer Resultate der Serumbehandlung die ausserordentlich wichtige Thatsache, dass wir über nur sehr wenige Fälle verfügten, die für die Serumbehandlung direkt günstige Chancen gegeben hätten; denn wie ich bereits bemerkte, ist die Serumtherapie nach Behring eine streng spezifische Therapie, deren Erfolge deutlich nur bei einer allein durch Diphtheriebacillen erzeugten Diphtherie zu Tage treten können. Trotzdem sind unsere Untersuchungen von hoher Wichtigkeit, da sie sich auf eine grosse Zahl der schwersten Diphtherieinfektionen beziehen, wie sie in jeder grossen Stadt in grosser Menge vorkommen dürften. Würden unsere Untersuchungen ergeben, dass diese schweren komplizierten Fälle in ungünstigem Sinne beeinflusst würden, so würden sie immerhin der Serumtherapie hinderlich im Wege stehen.

Erfreulicherweise hat es sich nun gezeigt, dass eine ungünstige Beeinflussung seitens des Serums nicht eintritt; es müssen deshalb, so lange ein abgeschlossenes Urteil über die Serumbehandlung nicht vorliegt, auch solche Fälle in den Bereich der Serumbehandlung hineinbezogen werden, selbst wenn ein deutlicher oder wenigstens einigermassen deutlicher Einfluss dieser Behandlung sich nicht zeigt.

Nach dieser mehr theoretischen Deduktion will ich nun dazu übergehen, Ihnen durch einfaches zahlenmässiges Anführen der Fälle zu ermöglichen, sich selbst ein Urteil zu bilden, ob und wie weit unsere Fälle durch die Serumbehandlung beeinflusst wurden.

Es wurden in der Serumperiode im ganzen in der chirurgischen Klinik 110 Fälle von Diphtherie und zwar 71 mit und 39 ohne Serum behandelt.

Bei den 71 Serumfällen kam in 59 Fällen das Höchster Präparat, bei 12 das SCHERING'sche zur Verwendung. Unterschiede bei der Verwendung beider Sorten haben sich nicht ergeben; es kann die Besprechung demgemäss gemeinschaftlich erfolgen.

Die 39 ohne Serum behandelten Fälle, welche ich als Kontrollfälle bezeichnen will, verdienen diesen Namen eigentlich nicht. Diese Reihe von Beobachtungen kam überhaupt nur dadurch zu stande, dass wir ganz unabhängig von unserem Willen, oft gegen denselben, einfach weil Serum nicht zu erhalten war, gezwungen wurden Fälle ohne das neue Mittel zu behandeln. Die anscheinend günstigen Resultate bewogen uns dann eine ganze Reihe von aufeinanderfolgenden Fällen zum Vergleich in gleicher Weise zu behandeln, ohne Rücksicht darauf, ob sie leicht oder schwer, ja moribund waren. Der nachher zu erwähnende fast völlig gleiche Prozentsatz an Tracheotomieen zwischen Serum- und Kontrollfällen ist geeignet, Ihnen die absolute Gleichartigkeit des Materials zu beweisen.

Sowohl die Serumfälle, als die Kontrollfälle standen bei ihrer Einlieferung in verschwindender Minderzahl in den ersten Erkrankungstagen. Mehr als $^3/_4$ waren bereits 4 und mehr Tage erkrankt. Kinder, schon in der Agone durch Kehlkopfverschluss fanden sich zahlreich darunter. Jedesmal liess sich jedoch durch die Tracheotomie Hilfe schaffen, welche nur in 3 Fällen bei einer gleichzeitig bestehenden ausgedehnteren Pneumonie von problematischem Wert erschien.

Von den 110 behandelten Fällen starben im ganzen 41 = 37,3 %, während die Mortalität von 202 Fällen des Jahres 1. April 1893 bis 1. April 1894 114 = 56,4 % also fast 20 % mehr betrug. Ob diese Besserung des Mortalitätsverhältnisses eine Folge der Serumbehandlung oder Folge eines veränderten Charakters der Epidemie ist, können Ihnen vielleicht die folgenden Zahlen erläutern.

Zunächst sei nochmals darauf hingewiesen, dass Serum- und Kontrollfälle hinsichtlich ihrer Schwere wohl vollständig gleich waren, einfach schon deshalb, weil eine Auswahl nicht stattfinden konnte.

Von den 71 Serumfällen starben nun im ganzen 40% von den 39 Kontrollfällen dagegen nur 31%; ja der Unterschied verschlechtert sich zu Ungunsten des Serums, wenn wir nur die schwersten Fälle, die Tracheotomierten ins Auge fassen; da starben von 52 tracheotomierten Serumfällen 26, d. h. gerade 50%, während von 25 tracheotomierten Kontrollfällen nur 10, also 40% starben.

Ohne Serum war demgemäss die Mortalität um 10% geringer als mit Serum.

Ich brauche nicht hinzuzufügen, dass abgesehen von der Seruminjektion alle Fälle gleichmässig exspectativ behandelt wurden und dass einzig für gute Ernährung und Stärkung der Herzthätigkeit, überhaupt möglichste Kräftigung des Organismus gesorgt wurde.

Die oben angeführten Zahlen könnten nun leicht zur Annahme führen, dass die mit Serum behandelten Fälle in ungünstigem Sinne beeinflusst wären, da durchweg die Mortalität eine höhere ist, als bei den Kontrollfällen.

Dieser Anschauung möchte ich jedoch mit aller Energie entgegentreten; die Zahlen sind viel zu geringe, als dass ein Unterschied von 10—15% etwas zu bedeuten hätte. Einen Einwand möchte ich jedoch nicht unterdrücken, der Ihnen auch nach meinen im Beginn gegebenen theoretischen Deduktionen nur logisch erscheinen wird, nämlich den, dass man doch aus diesen Versuchsreihen den Eindruck gewinnen muss, dass zur Zeit ein bereits vorgeschrittener Fall von Diphtherie durch die Serumbehandlung nur wenig oder kaum beeinflusst werden kann, sobald sich Staphylokokken, Streptokokken oder Diplokokken neben den Diphtheriebacillen vorfinden. Speziell die Diplokokken scheinen eine ausserordentlich ernste Prognose zu verlangen. Fast sämtliche mit Diplokokken komplizierten Fälle sind an ausgedehnten Pneumonieen gestorben, und es ist mir in einer Zahl von Fällen gelungen, Diplokokken in den Lungenheerden nachzuweisen, während ein Nachweis von Staphylokokken oder Streptokokken nicht gelang. Es scheint also, als ob die Diplokokken durch direktes Absteigen von den Membranen aus, in denen sie meist Tage vor der Entstehung der Pneumonie nachgewiesen wurden, örtliche Veränderungen in den Lungen hervorrufen, während die Staphylokokken und Streptokokken durch Entwickelung von Stoffwechsel-

produkten an Ort und Stelle, die Körperzellen auf dem Wege der Blut- und Lymphbahnen beeinträchtigen und durch Herabsetzung ihrer Vitalität im Verein mit dem spezifischen Diphtheriegift den Tod herbeiführen.

Dies sind jedoch nur Vermutungen; die kulturell gewonnenen Resultate scheinen mir bei einer nicht unter bakteriologischen Kautelen ausgeführten Sektion nicht einwandsfrei genug. Nur die Schnittpräparate sind geeignet die Frage zu beantworten und diese Untersuchungen sind eben erst begonnen.

Schliesslich erübrigt es noch auf einige Punkte zurückzukommen, welche bei den einzelnen Debatten Gegenstand lebhafter Diskussion geworden sind; das ist einmal das Verhalten des Urins vor und nach der Injektion, und dann das der Temperatur.

Es ist, wenn es irgend möglich war, jedesmal der Urin vor und in regelmässigen zwölfstündigen Intervallen nach der Einspritzung des Serums auf Eiweiss untersucht worden.

Wenn nun auch die Kontrollfälle zeigen, dass das Auftreten von Eiweiss im Urin bei der heurigen Epidemie entschieden an der Tagesordnung ist, so habe ich doch mehrere Fälle beobachtet, welche den Gedanken nahe legen, dass eine ganz plötzliche, schnell vorübergehende Albuminurie als Folge der Seruminjektion eintreten kann. In diesen Fällen erschien nach 24 Stunden meist eine sehr erhebliche Menge von Eiweiss im Urin, welches in der Regel nach 48 Stunden spurlos verschwunden war. Bei mehreren Kindern, welche mehrfach eingespritzt wurden, beobachtete ich allerdings, dass Eiweiss nach dem ersten Spritzen auftrat, während nach der zweiten Injektion der Urin eiweissfrei blieb. Diese Beobachtungen fordern immerhin zu grosser Vorsicht bei der Beurteilung, ob die Albuminurie Folge der Seruminjektion ist, oder nicht, auf. Ich glaube also, dass man an eine ernstere Komplikation seitens der Nieren, als Folge der Heilserumverwendung nicht zu glauben braucht.

Im Widerspruch mit einer Zahl von Autoren, speziell mit Behring selbst, befinde ich mich dagegen hinsichtlich des Einflusses des Serums auf die Temperatur. Eine Zahl von Autoren will stets nach der Seruminjektion einen sehr prompten Abfall der Temperatur bemerkt

haben, begleitet von sofort eintretendem subjektiven Wohlbefinden; dieser prompte Abfall bleibt nach Ansicht einzelner Autoren nur dann aus, wenn die verwendete Dosis von Heilserum eine zu geringe ist. Ich muss gestehen, dass ich besonders bei den zuerst behandelten Fällen von Diphtherie, wo ich nach der Injektion von Serum oft eine sehr erhebliche Steigerung der Temperatur beobachten konnte, in der Annahme, dass dieselbe möglicherweise Ausdruck einer Schädigung des Organismus sein könnte, mich bewegen liess, die antitoxische Behandlung abzubrechen, so dass auf diese Art möglicherweise zu geringe Dosen zur Verwendung gekommen sind. Später, als ich mich davon überzeugt hatte, dass ernstere Gefahren durch die Serumeinspritzung nicht hervorgerufen werden, habe ich jedoch sicherlich diesen Fehler vermieden, ohne dass ich mich von der temperaturerniedrigenden Wirkung des Mittels habe überzeugen können. Ich lasse Ihnen eine Reihe von Kurven herumgehen, welche halbstündige Messungen der Temperatur enthalten und von Fällen stammen, denen sicherlich ausreichend Serum eingespritzt wurde. Fast alle zeigen, dass meist zunächst eine sehr erhebliche Steigerung der Körperwärme eintritt, welche erst allmählich, aber nicht stets zur Norm abfällt, sondern sich oft auf sehr steiler Höhe hält. Mehrere Kinder sind mehrfach gespritzt und jedesmal kann man dann auf den Kurven den der Injektion folgenden Anstieg bemerken. Eine weitere Folge dieser Verschiedenheit in der Beeinflussung des Krankheitsverlaufs, wie er sich aus diesen Beobachtungen im Vergleich zu denen verschiedener anderer Autoren ergiebt, ist die bei unseren Fällen kaum ausgesprochene plötzliche Besserung des Allgemeinbefindens. Meist, wie es bei den hohen Temperaturen auch nicht Wunder nehmen kann, machen die Kinder nach dem Spritzen einen ausserordentlich matten Eindruck; sie essen wenig und schlafen viel, während nur tracheotomierte kurz nach der Operation meist ausserordentlich frisch erschienen und am Spiel der anderen Kinder teilnahmen. Diesen ausserordentlich eklatanten Eindruck der Besserung, wie ihn wenigstens für Tage bei nicht hochseptischen oder mit Lungenentzündung komplizierten Fällen die Tracheotomie stets hervorruft, habe ich nach Injektion von Heilserum nie beobachtet.

Ich glaube, dass gerade dieser Punkt der Beeinflussung der

Temperatur später einen wesentlichen Massstab für die Beurteilung der Heilwirkung des Serums abgeben kann. Es ist wohl nicht zu bezweifeln, dass sowohl die Angaben derer, welche nach der Injektion Abfall der Temperatur beobachteten, als auch die unsrigen, die meist eine Steigerung anzeigen, richtig sind.

Die nächstliegende Erklärung für die Unterschiede, glaube ich, ist in der Art der Infektion zu suchen; wir haben hier fast ausschliesslich sogenannte sekundär infizierte Diphtheriefälle in Beobachtung gehabt, die übrigens in diesem Jahre fast niemals, nur mit Ausnahme von 4 Fällen, den Eindruck einer septischen Diphtherie machten, wie er besonders stark in der Zeit vom 1. April 1893 bis 1. April 1894 bei zahlreichen Fällen ausgesprochen war.

Die fast stets bei unseren Kranken nach dem Spritzen auftretende Temperatursteigerung legt ganz entschieden den Eindruck nahe, dass Fälle, die, wie die unseren, mit Staphylokokken, Streptokokken oder Diplokokken, oder mit Gemischen dieser Keime kompliziert sind, ein für die Serumbehandlung a u s s e r o r d e n t l i c h u n g ü n s t i g e s O b j e k t darstellen. Vielleicht ist es die nicht genügende Berücksichtigung dieses Punktes, der die so verschiedenen Erfolge der Autoren zu erklären geeignet ist; unsere Fälle beweisen, d a s s e i n D i p h t h e r i e f a l l d u r c h a u s n i c h t d e n e i n e s s e p t i s c h e n i n k l i n i s c h e m S i n n e z u m a c h e n b r a u c h t, und trotzdem von zahllosen anderen Keimen als Diphtheriebacillen kompliziert sein kann.

Umgekehrt hat Genersich aus der Heubner'schen Klinik bewiesen, dass Diphtheriefälle durchaus den Eindruck einer „septischen Diphtherie" erwecken können, selbst wenn sich bei ihnen die Diphtheriebacillen in Reinkultur vorfinden.

Ich möchte empfehlen gerade für die Zukunft auf die Berücksichtigung dieses Punktes genaueres Augenmerk zu richten, als es bisher geschah. Eine Zahl derjenigen, die bisher über das Heilserum sprachen, verfügen entweder über gar nicht bakteriologisch untersuchte Fälle, oder sie beschränkten sich auf den Nachweis der Diphtheriebacillen, wie es in Amerika üblich ist, auf sogenannten Elektivnährböden, zu denen speziell auch das Blutserum gerechnet werden muss. Auf diesen Nährböden findet der Löffler'sche Keim

bessere Lebensbedingungen, als d e sekundären Infektionserreger — ich gebrauche den Ausdruck „sekundär“ lediglich zur Bezeichnung der neben den Diphtheriebacillen vorkommenden Keime — und hat somit unter Umständen Gelegenheit diese zu überwuchern.

Deshalb halte ich die Verwendung des Glycerinagars auf Petri’schen Schalen für besser und zweckentsprechender, da hier alle Keime die gleichen Chancen der Entwickelung haben, besonders wenn man für sorgfältiges Ausstreichen des Materials sorgt und so wirklich isolierte Kolonieen erhält. Lässt die Kultur auf Glycerinagar in Bezug aut Diphtheriebacillen im Stich, so empfiehlt es sich ein Blutserumröhrchen zu impfen, eine Prozedur, die so einfach ist, dass sie auch jedesmal gleich neben der Anlegung der Glycerinagar-Platte vorgenommen werden kann.

Die Thatsache jedoch, dass wir in nur wenigen Fällen mit unserer Plattenmethode Diphtheriebacillen nicht fanden, und zwar in Fällen, wo auch im Deckglasausstrichpräparat beweisende Formen nicht gefunden werden konnten, zeigt, dass unsere Methode immerhin von grosser Zuverlässigkeit ist.

Ein weiterer Punkt, der der Aufklärung bedarf, ist der, ob das Serum mit Sicherheit imstande ist, den lokalen Krankheitsprozess, speziell ein Fortschreiten auf den Kehlkopf zu hemmen. Ich will hier nicht die Namen derer anführen, die sich für oder gegen die Hemmung aussprechen; es finden sich in beiden Lagern so einwandsfreie Beobachter, dass man die Frage als eine z. Z. noch völlig offene betrachten muss. In Berücksichtigung unserer Fälle glaube ich einen deutlichen Einfluss auf die lokalen Erscheinungen, speziell das Weiterschreiten auf den Kehlkopf nicht zugeben zu können. Mehrfach konnten wir sogar, trotz Serumbehandlung, einmal noch nach 18 Tagen neue Membranbildung in Kehlkopf und Luftröhre, also ein zweifelloses Recidiv, beobachten.

Gerade beim Schreiben dieser Zeilen kommt ein Fall in Behandlung, der jeden unbefangenen Beobachter stutzig machen kann. Ein masernkrankes Kind wird am dritten Erkrankungstage „damit nicht noch Diphtherie dazukommt“ mit 600 A. E. (Behring) geimpft. Trotzdem hat es 3 Tage später einen ausgedehnten Belag im Rachen, der gegen Abend noch zunimmt und am folgenden Tage zu geringer

Atemnot führt, sodass es der Vorsicht halber zur ev. Tracheotomie der chirurgischen Klinik zugeht. Es erhält hier zunächst, da jetzt Zeichen einer eben begonnenen Diphtherie bestehen, noch eine Injektion von 1800 A. E. (Behring), wodurch die Temperatur, welche bei der Aufnahme 39,4 betrug, auf 40,3 steigt. Gleichzeitig mit der Steigerung der Temperatur trat eine so erhebliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens ein, dass ohne pneumonische Erscheinungen unter den Zeichen einer Intoxikation nach wenigen Tagen der Tod erfolgte.

Es scheint mir aus diesen Beobachtungen hervorzugehen, dass bei weiter vorgeschrittenen Diphtheriefällen eine Beeinflussung des lokalen Prozesses nicht mehr eintritt. Dass bei beginnenden, weniger ausgedehnten Belägen ein Stillstand, ja eine Rückbildung oder Abstossung erfolgen kann, erscheint trotz gegenteiliger Beobachtungen möglich.

Es kann nicht genügend darauf hingewiesen werden, dass die Stärke der Serumtherapie lediglich in der Behandlung beginnender Diphtherie liegt. Denn selbst dem Erfinder derselben, Behring, gelang die Rettung eines Meerschweinchens nur dann, wenn spätestens 24 Stunden nach der Injektion des Giftes die Einspritzung des Heilserums erfolgte. Das Tierexperiment bietet aber weitaus günstigere Chancen für einen therapeutischen Eingriff, als der erkrankte Mensch. Einmal ist der Mensch, vor allem das Kind, ein bedeutend empfänglicheres Objekt als das Tier für Diphtherie und dann ist der Charakter der Infektion beim Menschen ein wesentlich ungünstigerer, als beim Tierversuch.

Diese Anschauungen vertreten auch Gruber und Kassowitz. Behring selbst betont stets die Notwendigkeit des Einsetzens der Behandlung möglichst in den ersten Erkrankungsstunden. Ich würde diesen Punkt nicht so ausdrücklich betonen, da ich ihn für zu selbstverständlich halte, wenn er nicht allzu oft bei den Diphtheriedebatten vergessen würde — ich spreche selbst den Münchener Internisten-Kongress von diesem Fehler nicht frei — und zu falscher Beurteilung derer führte, welche vor allzuweitgehenden Hoffnungen in betreff des Heilserums warnen.

Es liegt ein prinzipieller Unterschied darin, ob wir das heilkräftige Serum auf gesunde oder wenigstens annähernd gesunde

Zellen, oder auf kranke Zellen wirken lassen, d. h. zwischen Immunisierung und Heilung ist ein prinzipieller Unterschied. Eine Heilung wird nur dann möglich sein, wenn erst ein kleines Territorium von Körperzellen erkrankt ist und es sich lediglich darum handelt den grösseren Rest der Zellen gegen das einwandernde Gift zu festigen. Von der Wirkungsweise des Serums auf bereits erkrankte Zellen aber wissen wir so gut wie nichts und dieser Punkt bedeutet die Schwäche der Serumtherapie.

Die Serumtherapie könnte den Anspruch auf eine curative Therapie nur dann erheben, wenn die einverleibten antitoxischen Körper einfach das Toxin gewissermassen neutralisierten; es sprechen jedoch eine grosse Zahl von Bedenken gegen diese Auffassung, und speziell Buchner ist der Ansicht, dass es sich bei dem Zustandekommen der Heilung nicht um einfache ausserhalb der Zellen erfolgende chemische Prozesse, sondern um Zellwirkung, also um einen Immunisierungsvorgang handeln müsse, eine Anschauung, der ich mich nach meinen eigenen Untersuchungen über die Immunität durchaus anschliessen muss. Bereits erkrankte Zellen sind aber nicht mehr immunisierungsfähig.

Wie steht es nun mit der Immunisierung des Menschen gegen Diphtherie? Es sind da zweierlei Punkte zu bedenken; einmal der, dass gerade die Immunisierungen mit Sicherheit bei Tieren gegen nachfolgende Infektion schützen; dann aber zweitens der Punkt, dass wir auch noch nicht annähernd wissen, wie lange der Immunisierungsschutz dauert, eine für die Präventivimpfung, neben der Entscheidung darüber, ob man durch dieselbe auch nicht schaden kann, sehr wichtige Entscheidung.

Für den Menschen wird auch hier nur der praktizierende Arzt Aufklärung bringen können, und ich habe meinerseits auch ein Schärflein beitragen wollen und habe die Mühe nicht gescheut, bei jedem einzelnen in unsere Behandlung gelangten Diphtheriefalle, sämtliche Geschwister, sobald sie im Hause wohnten und das 12. Lebensjahr nicht überschritten hatten, gegen die Krankheit zu immunisieren. Den Kindern wurden jedesmal 120 Antitoxineinheiten (Höchster Präparat) in die gut desinfizierte linke Unterschlüsselbeingrube aseptisch eingespritzt; irgend eine auch noch so geringe Schädlichkeit hat sich an

der Einstichstelle nicht gezeigt, so dass der Eingriff, der den Kindern nur wenig Unbehagen verursachte, als ein vollständig ungefährlicher bezeichnet werden muss. Etwa in $^1/_3$ sämtlicher so behandelter 125 Fälle, stellte sich als Folge der Impfung jener bereits von einer grossen Zahl von Beobachtern geschilderte Urticariaausschlag ein, der jedoch ohne üble Nachwirkung zu vergehen pflegte. Stets wurde vor und 24 Stunden nach der Impfung der Urin der Kinder auf Eiweiss untersucht, und stets frei befunden. Leider unterblieben sofortige Temperaturmessungen, die wegen des damit verbundenen Zeitaufwandes undurchführbar schienen.

Was nun die Resultate anbetrifft, so habe ich jetzt $^1/_4$ Jahr nach Abschluss der Immunisierungen durch Postkarten mir über den Erfolg derselben Nachricht zu verschaffen versucht. Zahlreiche Eltern stellten mir ihre Kinder selbst vor, und ich habe mich persönlich von ihrem Wohlbefinden überzeugen können.

Von 125 Kindern habe ich nur über 4 einer Familie nichts erfahren, so dass über 121 Nachrichten möglich sind.

Sicher an Diphtherie erkrankten 3 Kinder und zwar 1) nach 4 Wochen ein vierjähriger Junge, der schwere postdiphtherische Lähmungen behielt, 2) nach 14 Tagen ein zwölfjähriges Mädchen, welches heilte; 3) nach $2^1/_2$ Monat ein gleichfalls geheiltes fünfjähriges Kind.

Unsicher ist es, ob 2 nach $1^1/_2$ und $2^1/_2$ Monat erkrankte und gestorbene Kinder diphtheriekrank waren.

Augendiphtherie nach $2^1/_2$ Monat acquirierte ein zwölfjähriges Mädchen und bei 3 Kindern traten im Anschluss an die Einspritzung vorübergehende schmerzhafte Gelenkschwellungen ein.

Es ist ganz selbstverständlich, dass diese kleinen Zahlen keinen klaren Ueberblick über die Wirkung der Immunisierungen geben können. Ich habe deshalb dieser Versuchsreihe eine zweite angeschlossen, derart, dass ich Erkundigungen darüber einzog, ob die gleich alten, unter denselben hygienischen Verhältnissen wie die Immunisierten befindlichen, nicht geimpften 50 Geschwister von Kindern, die bei uns an Diphtherie behandelt wurden, gleichfalls an Diphtherie erkrankt sind; man bekommt so gewissermassen einen vergleichenden Massstab für die Bedeutung der Immunisierung.

Ich erhielt so über 41 Kinder unter 12 Jahren Auskunft, die in

engster Berührung mit den Diphtherieerkrankten standen. Berücksichtigt man, dass aus ökonomischen Verhältnissen die erkrankten Kinder bereits nach etwa 14 Tagen entlassen werden mussten, zu einer Zeit, wo sie sämtlich nach der landläufigen Annahme im Munde noch virulente Diphtheriebacillen beherbergen, so wird ohne weiteres klar, welch enorme Gefahr die Erkranktgewesenen für ihre Geschwister auch nach dem Ueberstehen der Erkrankung bedeuten, da eine Isolierung der Kinder bei den z. T. so notdürftigen Verhältnissen nicht möglich erscheint.

Es zeigt sich da, dass ein vierwöchiges Kind an Brechdurchfall gestorben ist, und dass nur ein $3^1/_2$jähriger Junge möglicherweise an Diphtherie erkrankte und rasch durch Verwendung von Serum heilte. Es sind also sicher nicht mehr nicht immunisierte Geschwister, als immunisierte diphtheriekrank geworden.

Meine Herren! ich bin am Schluss. Was ich Ihnen habe geben wollen, war eine möglichst objektive Darstellung der Erfolge bei der Diphtheriebehandlung.

Leider haben wir gesehen, dass bei vorgeschritteneren Fällen eine Besserung des Krankheitsverlaufes durch die Serumbehandlung kaum zu bemerken war. Unsere Kontrollfälle zeigen, dass wir durch nicht spezifische Behandlung mindestens ebenbürtige Resultate erzielt haben. Dieser Punkt im Verein mit dem, dass wir gegen das Berichtsjahr 1893/94 ein Herabgehen der Mortalität um 20 % sahen, fordert zu ernstem Nachdenken auf. Auch die geheilten, mit Serum behandelten Kinder heilten nicht anstandslos und stellen in sorgsamer Pflege an Arzt und Wartepersonal keine geringeren Forderungen, als die Kontrollfälle.

Als Schlusswort scheint mir deshalb die Mahnung nicht unangebracht, vor allzuüberschwänglichen Hoffnungen zu warnen.

Für Diphtheriefälle in den ersten Stadien der Erkrankung ist die Diphtherieheilung mit Antitoxin vom Erfinder geschaffen, und die gemachten Versprechungen scheinen sich nach den Versicherungen unserer grossen Kliniker zu erfüllen. Für vorgeschrittenere Fälle aber reicht dieser Weg nicht aus; hoffen wir deshalb, dass durch Verallgemeinerung der Serumverwendung in den ersten Krankheitsstunden und Tagen das weitere Fortschreiten der Diphtherie und damit das

Entstehen schwerer Fälle der Erkrankung vermieden werde. Erfüllen sich diese Hoffnungen — und thatsächlich scheint das nach den Angaben der Autoren so —, so dürfen wir erwarten, dass in nicht fernen Zeiten die Diphtherie uns so wenig schrecken wird, als zur Zeit die Pocken.

Zum Schluss spreche ich Herrn Professor von Bramann für die Ueberlassung der Arbeit und die Unterstützung bei derselben meinen ergebensten Dank aus.
